

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT



RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

(article 36 et règle 70 du PCT)

REC'D 10 APR 2006

WIPO PCT

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE À DONNER voir le formulaire PCT/PEA/416	
Demande internationale No. PCT/FR2004/050605	Date du dépôt International (jour/mois/année) 19.11.2004	Date de priorité (jour/mois/année) 21.11.2003
Classification Internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB INV. A61K38/21 A61K9/10 A61P35/00 A61K47/48		
Déposant FLAMEL TECHNOLOGIES		
<p>1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p>3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent :</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> un total de (envoyées au déposant et au Bureau international) 7 feuilles, définies comme suit :</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607).</p> <p><input type="checkbox"/> des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (envoyées au Bureau international seulement) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme électronique seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 802).</p>		
<p>4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° I Base du rapport</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° II Priorité</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35.2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° VI Certains documents cités</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VII Certaines irrégularités dans la demande internationale</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VIII Certaines observations relatives à la demande internationale</p>		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international 21.09.2005	Date d'achèvement du présent rapport 07.04.2006	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Houyvet-Landriscina, N° de téléphone +49 89 2399-7506 	

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

Demande internationale n°
PCT/FR2004/050605

Case No. I Base du rapport

1. En ce qui concerne la **langue**, le présent rapport est établi sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.
- ☐ Le présent rapport est établi sur la base de traductions réalisées à partir de la langue d'origine dans la langue suivante, qui est la langue d'une traduction remise aux fins de :
- ☐ la recherche internationale (selon les règles 12.3 et 23.1.b))
 - ☐ la publication de la demande internationale (selon la règle 12.4)
 - ☐ l'examen préliminaire international (selon la règle 55.2 ou 55.3)
2. En ce qui concerne les **éléments*** de la demande internationale, le présent rapport est établi sur la base des éléments suivants *(les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport.)* :

Description, Pages

1-9, 11-16, 18-31	telles qu'initialement déposées
10, 17	reçue(s) le 28.09.2005 avec lettre du 21.09.2005

Revendications, No.

7(partie), 8(partie), 25-34	telles qu'initialement déposées
1-6, 7(partie), 8(partie), 9-24	reçue(s) le 28.09.2005 avec lettre du 21.09.2005

Dessins, Feuilles

1/1	telles qu'initialement déposées
-----	---------------------------------

☐ En ce qui concerne un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, voir le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences.

3. ☐ Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages
- ☐ des revendications, nos
- ☐ des dessins, feuilles/fig.
- ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
- ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :

4. ☐ Le présent rapport a été établi abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire (règle 70.2.c)).

- ☐ de la description, pages
- ☐ des revendications, nos
- ☐ des dessins, feuilles/fig.
- ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
- ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :

* Si le cas visé au point 4 s'applique, certaines ou toutes ces feuilles peuvent être revêtues de la mention "remplacé".

Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

- | | | | |
|--|------|----------------|-----------------------|
| 1. Déclaration | | | |
| Nouveauté | Oui: | Revendications | 10-11, 17-20, 22-23 |
| | Non: | Revendications | 1-9, 12-16, 21, 24-34 |
| Activité inventive | Oui: | Revendications | |
| | Non: | Revendications | 1-34 |
| Possibilité d'application industrielle | Oui: | Revendications | 1-34 |
| | Non: | Revendications | |

2. Citations et explications (règle 70.7) :

voir feuille séparée

Cadre n° VI Certains documents cités

1. Certains documents publiés (règle 70.10)

et /ou

2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

voir feuille séparée

Concernant le point V : Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants :

D1: FR-A-2 786 098
D2: FR-A-2 732 218
D3: FR-A-2 801 226
D4: FR-A-2 822 834
D5: FR-A-2 838 964
D6: WO 99/18142 A

A moins qu'il n'en soit indiqué autrement, il est également fait référence aux passages pertinents cités dans le rapport de recherche international pour ces documents.

V.2.1.

D1-D5 tous décrivent des suspensions colloïdales de particules submicroniques de vectorisation d'interféron à base de polymères biodégradables, hydrosolubles et porteurs de groupements hydrophobes. Ces formulations se forment spontanément par dispersion dans de l'eau et permettent la libération prolongée d'interféron après administration parentérale.

Dans D1, les polymères utilisés sont du type poly(Glu) ou poly(Asp) et un exemple décrit la libération contrôlée de l'insuline jusqu'à 20 heures. Ainsi, les revendications 1, 6-9, 12-16, 21, 24-34 ne sont pas nouvelles au vu de D1 (Article 33(2) PCT).

Dans D2-D4, les polymères utilisés contiennent un premier type de monomères composés des amino acides Glu et/ou Asp et un second type de monomère hydrophobes composés des amino acides Leu, Ile, Ala, Val, Pro, Phe. Ainsi, les revendications 1, 6-9, 12-16, 21, 24-34 ne sont pas nouvelles au vu de D2-D4 (Article 33(2) PCT). Dans D3 et D4 sont décrits des exemples de libération contrôlée d'insuline jusqu'à respectivement 24 et 30 heures.

Dans D5, les polymères utilisés sont des arrangements de polyaminoacides Glu et/ou Asp avec des polymères hydrophobes de préférence des polymères d'acide lactique

ou d'acide glycolique. Une libération contrôlée d'insuline jusqu'à 12 heures est également décrite. Ainsi, les revendications 1, 6-8, 12-16, 21, 24-34 ne sont pas nouvelles au vu de D5 (Article 33(2) PCT).

Dans D6, les polymères sont des polymères triblocs portant des groupes hydrophobes. Ces polymères, après injection dans le corps humain, forment spontanément un dépôt gélifié. La formation de ce dépôt dépend de la température à laquelle se trouve le polymère mais n'est pas dépendante du pH (page 28, lignes 4-5). Ainsi, les revendications 1-3, 16, 24-34 ne sont pas nouvelles au vu de D6 (Article 33(2) PCT).

Aucun des documents de l'art antérieur ne mesure la concentration du polymère en fonction de la concentration de "gélification induite" (CI) et ne divulgue la viscosité des formulations obtenues. Cependant, les revendications 4 et 5 ne sont pas considérées comme nouvelles étant donné que les formulations de la revendication 1 ne sont pas nouvelles au vu de D1-D6. La distinction entre l'objet de la présente demande et celui de l'art antérieur n'est en effet pas claire et il semble que les formulations de l'art antérieur tombent également sous la définition des revendications 4-5 (Article 33(2) PCT). Les formulations de l'art antérieur tombant donc dans la définition des formulations de la revendication 1, celles-ci doivent implicitement former un dépôt gélifié *in vivo* et permettre une libération contrôlée de principe actif (comme en fait indiqué dans D1, D3-D5 pour l'insuline).

Aucune caractéristique technique n'est en effet divulguée dans la revendication 1 qui permettrait de différencier les formulations de la présente demande avec celles de l'art antérieur. Il semble en fait qu'une caractéristique essentielle manque dans la revendication 1 permettant de faire cette différence (Article 5 et 6 PCT). La concentration en [PO] semblerait être cette caractéristique permettant aux formulations de la présente demande de se distinguer de l'art antérieur, en ce qu'elles forment un dépôt gélifié en présence d'une protéine physiologique permettant une libération contrôlée d'interféron au-delà de 24 heures.

Ainsi, seules les revendications 10-11, 17-20 et 22-23 apparaissent nouvelles au vu de D1-D6 (Article 33(2) PCT).

V.2.2.

Les formulations des revendications 10-11 et 17-20 n'impliquent pas d'activité

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/050605

inventive car elles correspondent à des alternatives ne présentant pas de propriétés ou d'effets inattendus par rapport à celles de l'art antérieur.

Il en est de même pour les revendications 22 et 23 (Article 33(3) PCT).

Comme mentionné ci-dessus, les caractéristiques techniques permettant de distinguer l'objet de la présente demande de celui de l'art antérieur n'apparaissent ni dans les revendications ni dans la description.

Concernant le point VI : Certains documents cités

Certains documents publiés

Demande n° Brevet n°	Date de publication (jour/mois/année)	Date de dépôt (jour/mois/année)	Date de priorité (valablement revendiquée) (jour/mois/année)
WO03/104303 (D7)	18.12.2003	03.06.2003	07.06.2002
WO2004/013206 (D8)	12.02.2004	23.07.2003	30.07.2002

D7 décrit des polyaminoacides (Glu et/ou Asp) fonctionnalisés par de l'alpha-tocophérol et utiles pour la vectorisation d'interféron. Les formulations étant aptes à former un dépôt gélifié *in vivo*.

D8 décrit également des polyaminoacides (Glu et/ou Asp) fonctionnalisés par des groupements hydrophobes et utiles pour la vectorisation d'interféron. Les formulations étant aptes à former un dépôt gélifié *in vivo*.

o étant également liquide à la température et/ou au pH physiologiques et/ou en présence:

- * d'électrolyte physiologique en concentration physiologique,
- * et/ou d'au moins un tensioactif,

5 o et comprenant une suspension colloïdale, aqueuse, de basse viscosité, à base de particules submicroniques de polymère PO biodégradable, hydrosoluble et porteur de groupements hydrophobes GH, lesdites particules étant associées de façon non covalente avec au moins un interféron (et éventuellement au moins un autre principe actif) et le milieu dispersif de la suspension étant essentiellement constitué
10 par de l'eau,

caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est fixée à une valeur suffisamment élevée pour permettre la formation de dépôt gélifié in vitro, en présence d'au moins une protéine.

De préférence, la formulation pharmaceutique liquide selon l'invention est caractérisée
15 en ce que sa concentration en [PO] est telle que :

- $[PO] \geq 0,9.C1$,
- de préférence $20.C1 \geq [PO] \geq C1$,
- et mieux encore $10.C1 \geq [PO] \geq C1$

avec C1 représentant la concentration de "gélification induite" des particules de PO telle que
20 mesurée dans un test GI.

Le dépôt gélifié obtenu après injection parentérale de la formulation permet une prolongation intéressante de la durée de libération de la protéine ainsi qu'une réduction du pic de concentration plasmatique d'interféron(s).

La durée de libération du PA est significativement augmentée par rapport à celle des
25 formulations de l'art antérieur, en particulier celles décrites dans la demande de brevet PCT publiée WO-A-00/30618 et les demandes de brevet français non publiées N^{os} 02 07008, 02 09670, 03 50190 et 01 50641.

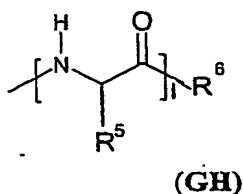
La prolongation de la durée de libération in vivo induite par les formulations selon l'invention, est d'autant plus appréciable que les interférons libérés sont toujours pleinement
30 bioactifs et non dénaturés.

Les interférons au sens du présent exposé sont indifféremment des interférons non modifiés ou des interférons modifiés, par exemple par greffage d'un ou de plusieurs groupements polyoxyéthyléniques. Parmi les protéines de la famille des interférons, on peut citer: IFN alpha, IFN beta et IFN gamma.

35 Dans tout le présent exposé, les arrangements supramoléculaires polymère PO associé

- R^4 représente une liaison directe ou un "espaceur" à base de 1 à 4 unités acide aminé ;
- A représente indépendamment un radical $-CH_2-$ (unité aspartique) ou $-CH_2-CH_2-$ (unité glutamique) ;
- 5 ▪ $n' + m'$ ou n'' est défini comme le degré de polymérisation et varie de 10 à 1000, de préférence entre 50 et 300.

Avantageusement, les groupements GH du PO représentent chacun indépendamment les uns des autres un radical monovalent de formule suivante :



dans laquelle :

- R^5 représente un méthyle(alanine), isopropyle (valine), isobutyle (leucine), secbutyle (isoleucine), benzyle (phénylalanine) ;
- 15 - R^6 représente un radical hydrophobe comportant de 6 à 30 atomes de carbone;
- l varie de 0 à 6.

Selon une caractéristique remarquable de l'invention, tout ou partie des groupements hydrophobes R^6 des PO sont choisis de façon indépendante, dans le groupe de radicaux

20 comportant :

- un alcoxy linéaire ou ramifié comportant de 6 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S) et/ou au moins une insaturation,
- un alcoxy comportant 6 à 30 atomes de carbone et ayant un ou plusieurs carbocycles annelés et contenant éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S),
- 25 ▪ un alcoxyaryle ou un aryloxyalkyle de 7 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins une insaturation et/ou au moins un hétéro-atome (de préférence O et/ou N et/ou S).

30 En pratique et sans que cela ne soit limitatif, le radical hydrophobe R^6 du greffon du PO est issu d'un précurseur alcoolique choisi dans le groupe comprenant: l'octanol, le

REVENDEICATIONS

- 1 - Formulation pharmaceutique liquide pour la libération prolongée d'interféron(s), cette formulation comprenant une suspension colloïdale, aqueuse, de basse viscosité, à base de particules submicroniques de polymère (PO) biodégradable, hydrosoluble et porteur de groupements hydrophobes (GH), lesdites particules étant associées de façon non covalente avec au moins un interféron et éventuellement avec au moins un autre principe actif (PA),

caractérisée :

- 10 ♦ en ce que le milieu dispersif de la suspension est essentiellement constitué par de l'eau,
- ♦ en ce qu'elle est apte à être injectée par voie parentérale et à former ensuite in vivo un dépôt gélifié, cette formation de dépôt gélifié :
 - 15 ○ étant, d'une part, au moins en partie provoquée par au moins une protéine physiologique présente in vivo,
 - et permettant, d'autre part, de prolonger et de contrôler la durée de libération du PA in vivo, au-delà de 24 h après l'administration,
- ♦ en ce qu'elle est liquide dans les conditions d'injection,
- ♦ et en ce qu'elle est également liquide à la température et/ou au pH physiologiques,
- 20 et/ou en présence :
 - * d'électrolyte physiologique en concentration physiologique,
 - * et/ou d'au moins un tensioactif.

- 2 - Formulation selon la revendication 1, caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est fixée à une valeur suffisamment élevée pour permettre la formation de dépôt gélifié in vivo, après injection parentérale, en présence d'au moins une protéine physiologique.

- 3 - Formulation pharmaceutique liquide pour la libération prolongée d'interféron(s) et, éventuellement d'autre(s) principe(s) actif(s) -PA-, cette formulation :

- 30 ○ étant liquide en atmosphère ambiante,
- étant également liquide à la température et/ou au pH physiologiques et/ou en présence:
 - * d'électrolyte physiologique en concentration physiologique,
 - * et/ou d'au moins un tensioactif,

- et comprenant une suspension colloïdale, aqueuse, de basse viscosité, à base de particules submicroniques de polymère PO biodégradable, hydrosoluble et porteur de groupements hydrophobes GH, lesdites particules étant associées de façon non covalente avec au moins un principe actif PA et le milieu dispersif de la suspension étant essentiellement constitué par de l'eau,

caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est fixée à une valeur suffisamment élevée pour permettre la formation de dépôt gélifié in vitro, en présence d'au moins une protéine.

- 4 - Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est telle que:

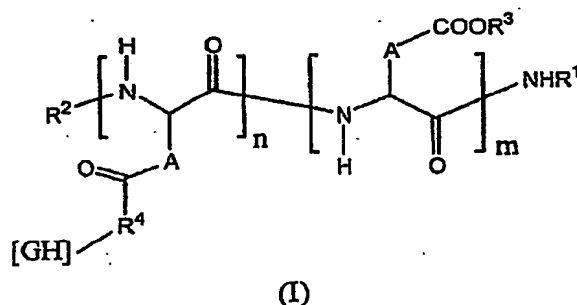
- $[PO] \geq 0,9.C1$,
- de préférence $20.C1 \geq [PO] \geq C1$,
- et mieux encore $10.C1 \geq [PO] \geq C1$

avec C1 représentant la concentration de "gélification induite" des particules de PO telle que mesurée dans un test GI.

- 5 - Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que sa viscosité à 20 °C est inférieure ou égale à 5 Pa.s.

- 6 - Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le polymère PO est un polyaminoacide formé par des unités aspartiques et/ou des unités glutamiques, au moins une partie de ces unités étant porteuses de greffons comportant au moins un groupement hydrophobe (GH).

- 7 - Formulation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le (ou les) PO sont définis par la formule générale (I) suivante :

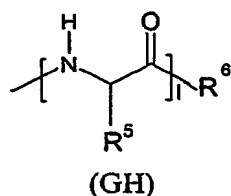


- R^4 représente une liaison directe ou un "espaceur" à base de 1 à 4 unités acide aminé ;
- A représente indépendamment un radical $-CH_2-$ (unité aspartique) ou $-CH_2-CH_2-$ (unité glutamique) ;
- $n' + m'$ ou n'' est défini comme le degré de polymérisation et varie de 10 à 1000, de préférence entre 50 et 300.

5

- 9 - Formulation selon la revendication 7 ou 8, caractérisée en ce que les groupements GH du PO représentent chacun indépendamment les uns des autres un radical monovalent de formule suivante :

10



15 dans laquelle :

- R^5 représente un méthyle(alanine), isopropyle (valine), isobutyle (leucine), secbutyle (isoleucine), benzyle (phénylalanine) ;
- R^6 représente un radical hydrophobe comportant de 6 à 30 atomes de carbone ;
- l varie de 0 à 6.

20

- 10 - Formulation selon la revendication 9, caractérisée en ce que tout ou partie des radicaux hydrophobes R^6 des PO sont choisis de façon indépendante dans le groupe de radicaux comportant :

25

- un alcoxy linéaire ou ramifié comportant de 6 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S) et/ou au moins une insaturation,
- un alcoxy comportant 6 à 30 atomes de carbone et ayant un ou plusieurs carbocycles annelés et contenant éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S),

30

- un alcoxyaryle ou un aryloxyalkyle de 7 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins une insaturation et/ou au moins un hétéro-atome (de préférence O et/ou N et/ou S).
- 5 - 11 - Formulation selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que le radical hydrophobe R⁶ du greffon du PO est issu d'un précurseur alcoolique choisi dans le groupe comprenant: l'octanol, le dodécanol, le tétradécanol, l'hexadécanol, l'octadécanol, l'oleylalcool, le tocophérol ou le cholestérol.
- 10 - 12 - Formulation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le PO est constitué d'un homopolymère d'alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-glutamique.
- 13 - Formulation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le PO est constitué d'un homopolymère d'alpha-L-aspartate ou d'alpha-L-aspartique.
- 15 - 14 - Formulation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le PO est constitué d'un copolymère d'alpha-L-aspartate/alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-aspartique/alpha-L-glutamique.
- 20 - 15 - Formulation selon la revendication 14, caractérisée en ce que dans le PO, la distribution des unités aspartiques et/ou glutamiques porteuses de greffons comportant au moins un motif GH est telle que le polymère ainsi constitué est soit aléatoire, soit de type bloc, soit de type multibloc.
- 25 - 16 - Formulation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la masse molaire du PO se situe entre 2 000 et 100 000 g/mole, et de préférence entre 5 000 et 40 000 g/mole.
- 17 - Formulation selon les revendications 7 et 9, caractérisée en ce que le radical hydrophobe R⁶ du greffon du PO est issu d'un précurseur alcoolique formé par le tocophérol
- 30 et en ce que :
- ♦ $1 \% \leq [n / (n+m)] \times 100 \leq 10 \%$
 - ♦ de préférence $3,5 \% \leq [n / (n+m)] \times 100 \leq 7,5 \%$
 - ♦ n + m varie de 100 à 400, de préférence entre 120 et 300.

- 18 - Formulation selon les revendications 7 et 9, caractérisée en ce que le radical hydrophobe R^6 du greffon du PO est issu d'un précurseur alcoolique formé par le cholestérol:

- ♦ $1 \% \leq [n / (n+m)] \times 100 \leq 10 \%$
- ♦ de préférence $3,5 \% \leq [n / (n+m)] \times 100 \leq 6,5 \%$
- ♦ $n + m$ varie de 100 à 400, de préférence entre 120 et 300.

- 19 - Formulation selon la revendication 17 ou 18, caractérisée en ce que la concentration en polymère [PO] est comprise entre 15 et 50 mg/ml.

10 - 20 - Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, caractérisée en ce que sa viscosité à 20 °C est inférieure ou égale à 5 Pa.s

15 - 21 - Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, caractérisée en ce que les polymères modifiés hydrophobes PO sont sélectionnés dans le groupe comprenant: les polyaminoacides, les polysaccharides -de préférence dans le sous-groupe comprenant les pullulanes et/ou les chitosans et/ou les mucopolysaccharides-, les gélatines ou leurs mélanges.

20 - 22 - Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, caractérisée en ce que sa fraction massique en interféron(s) non associée(s) aux particules submicroniques [interféron(s) non associée(s)] en % en poids est telle que :

- o [interféron(s) non associée(s)] ≤ 1
- o de préférence [interféron(s) non associée(s)] $\leq 0,5$.

25 - 23 - Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 22, caractérisée en ce que l'interféron est l'interféron alpha.

30 - 24 - Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 23, caractérisée en ce que le (ou les) principe(s) actif(s) supplémentaire(s) autre que l'interféron est une protéine, une glycoprotéine, une protéine liée à une ou plusieurs chaînes polyalkylèneglycol [de préférence polyéthylèneglycol (PEG) : "protéine-PEGylée"], un polysaccharide, un liposaccharide, un oligonucléotide, un polynucléotide ou un peptide, ce (ou ces) principe(s) actif(s) supplémentaire(s) étant de préférence sélectionné(s) parmi les hémoglobines, les cytochromes, les albumines, les interférons, les cytokines, les antigènes, les anticorps, l'érythropoïétine, l'insuline, les hormones de croissance, les facteurs VIII et IX, les facteurs
35 stimulants de l'hématopoïèse ou leurs mélanges.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.